

Artículo de Revisión

Asociación obesidad e hiperplasia nodular focal (HNF) telangiectásica. Reevaluación de 24 casos

Association between obesity and focal nodular hyperplasia telangiectasia. 24 cases re-evaluation

Pérez Rojas, J.¹; Guarín Corredor, M. J.; Artes Martínez, M. J.¹; Vera Sempere, F. J.^{1,2}; Brisa Estelles, C.¹; Huart Peris, M. C.¹; Hernández Girón, S.¹

1 Servicio de Anatomía Patológica Hospital Universitario la Fe. Valencia.

2 Departamento de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina y odontología. Universidad de Valencia.

RESUMEN

La hiperplasia nodular focal no es una verdadera neoplasia. Es una respuesta regenerativa de los hepatocitos a una anomalía vascular.

Se reevaluaron 24 casos diagnosticados y confirmados en el estudio anatomopatológico como hiperplasia nodular focal.

Tres de los 24 casos fueron reclasificados como adenomas inflamatorios telangiectásico, vinculado con antecedentes de síndromes metabólicos y con inmunorreactividad frente a la Amiloide A.

La presencia de ectasia vascular, dilatación sinusoidal, áreas de peliosis con signos inflamatorios focales o difusos asociados a inmunorreactividad frente al Amiloide A son signos histológicos que nos indican la presencia de adenomas hepatocelulares inflamatorios telangiectásicos antiguamente clasificados como hiperplasia nodular focal atípica.

El antecedente de obesidad u hígado graso, unido al incremento en la reactividad frente al Amiloide A caracteriza a los adenomas inflamatorios telangiectásicos.

Correspondencia:

Judith Pérez Rojas
Avenida Campanar 21, Departamento de Anatomía Patológica.
CP 46009
Tel.: 963862700 - Fax: 96197339
judithpr@terra.es

PALABRAS CLAVES

Hiperplasia nodular focal; adenomas hepatocelulares; obesidad.

ABREVIATURAS

GS: Glutamina Sintetasa

FABP: Proteína ácida del hígado graso

Ki-67: Índice de proliferación nuclear

CD 34: Célula de diferenciación hematopoyética y endotelial

ABSTRACT

Focal nodular hyperplasia is not a true neoplasm. It is a regenerative response of hepatocytes to a vascular abnormality.

24 cases were re-evaluated and diagnosed at pathologic examination confirmed as focal nodular hyperplasia.

Three of the 24 cases were reclassified as inflammatory telangiectatic adenomas with immunoreactivity against amyloid A.

The presence of vascular and sinusoidal dilatation, congestion, peliotic areas with signs of inflammation associated with focal or diffuse immunoreactivity compared to Amyloid are histological signs that indicate the presence of inflammatory telangiectatic hepatocellular adenomas, formerly classified as focal nodular hyperplasia, atypical.

An increased reactivity to Amyloid and association metabolic syndrome characterizes inflammatory telangiectatic adenomas

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones metabólicas presentes en pacientes obesos remedan un estado hipercatabólico. Estos pacientes tienen una disminuida utilización y capacidad de almacenamiento de carbohidratos y un aumento del catabolismo proteico y graso, que conduce a la depleción de las reservas proteicas y lipídicas. Varias lesiones hepáticas son asociadas con la obesidad y publicadas sus consecuencias clínico-metabólicas y soporte nutricional

La hiperplasia nodular focal es una de las lesiones que recientemente se han asociado con la obesidad. Constituye una malformación vascular compuesta de nódulos de hepatocitos hiperplásicos separados por tabiques fibrosos que a menudo forman típicas cicatrices estrelladas. Esta entidad ocurre generalmente en un hígado que es histológicamente normal, aunque raros ejemplos se han descrito también en hígados cirróticos (1).

Esta entidad es la segunda causa tumoral benigna en el hígado después de los hemangiomas.

La hiperplasia nodular focal ocurre en ambos sexos y todas las edades, pero son más comunes en mujeres adultas (2, 3). Algunos pacientes se le diagnostican al presentar una masa palpable, pero la gran mayoría se descubren accidentalmente durante la cirugía, principalmente en colecistectomías o en estudios de imágenes realizado para la evaluación de síntomas abdominales.

A pesar del hecho de que esta entidad es más común en mujeres, no se cree que desempeñen un papel importante los anticonceptivos esteroideos como en los adenomas.

Solo una cuarta parte de las mujeres que la presentan, se sugiere un papel hormonal en la etiopatogenia de la entidad (4). La mayoría de la evidencia apunta a un flujo sanguíneo anormal como el componente clave en la patogénesis, aunque la secuencia exacta no está clara. Los estudios de biología molecular revelan que el componente hepatocelular es policlonal a diferencia de los adenomas (5).

En nuestro trabajo presentamos una revisión retrospectiva de 24 casos con diagnóstico de hiperplasia nodular focal en un período de 12 años en las que analizamos el estudio de la pieza quirúrgica de segmentectomía/lobectomía o hepatectomía parcial.

MATERIAL Y MÉTODO

Se reevaluaron histológicamente la pieza de resección quirúrgica de 24 casos con diagnóstico de hiperplasia nodular focal.

Se procesó la pieza fijada previamente en formol y posteriormente teñida con cortes de hematoxilina / eosina, así como desde el punto de vista histoquímica con las (fibras de reticulina) en las zonas tumorales y de transición con tejido no tumoral.

A cada corte del tumor se le realizó estudios inmunohistoquímicos de FABP (Polyclonal de Abcam, incubación 20 'x, dilución 1/50) Amiloide sérico A (monoclonal de ratón, clone mc 1 de DAKO), Glutamina Sintetasa (monoclonal de Millipore, incubación 10 'x, dilución 1/5000 mcl), CD 34 y B Catenina.

DISCUSIÓN

En nuestra revisión la mayoría de los casos fueron diagnosticados accidentalmente en un estudio radiológico por otra causa. Solamente dos casos llevaban tratamiento habitual de anticonceptivo orales por más de dos años. Los tres casos reevaluados como adenomas telangiectásicos inflamatorios fueron en pacientes con historia de sobrepeso u obesidad.

El aspecto macroscópico de la hiperplasia nodular focal es muy característico. En el estudio de las piezas de resección quirúrgica la hiperplasia nodular focal se presenta generalmente como masas firmes, pálidas, circunscritas, no encapsuladas. En ocasiones puede ser grande y a veces ocupar todo el lóbulo del hígado, pero más de 85% son menores de 5 cm. de diámetro (6). Con frecuencia sobresalen de una de las superficies del hígado y generalmente tienen un centro deprimido asemejándose a una metástasis.

En el estudio histológico se evidencia que la lesión se subdivide en pequeños nódulos de carácter regenerativo, separados por septos fibrosos que se fusionan a menudo en una cicatriz estrellada de localización central, excéntrica o múltiple.

La cicatriz contiene numerosos vasos, arterias y las dos venas en un menor grado. Las arterias grandes a menudo muestran engrosamiento excéntrico debido a la proliferación de la íntima, hiperplasia fibromuscular y la interrupción de la lámina elástica. Los tabiques son a menudo infiltrados por un número variable de células inflamatorias, conductillos, pero no verdaderos conductos interlobulares. El componente hepatocelular está

compuesto por trabéculas de células hepáticas que son generalmente de dos células de espesor, aunque de manera focal pueden ser más gruesas. Estas células se asemejan a los hepatocitos normales.

Se puede apreciar signos de esteatosis, especialmente si se trata de un hígado graso o una esteatohepatitis.

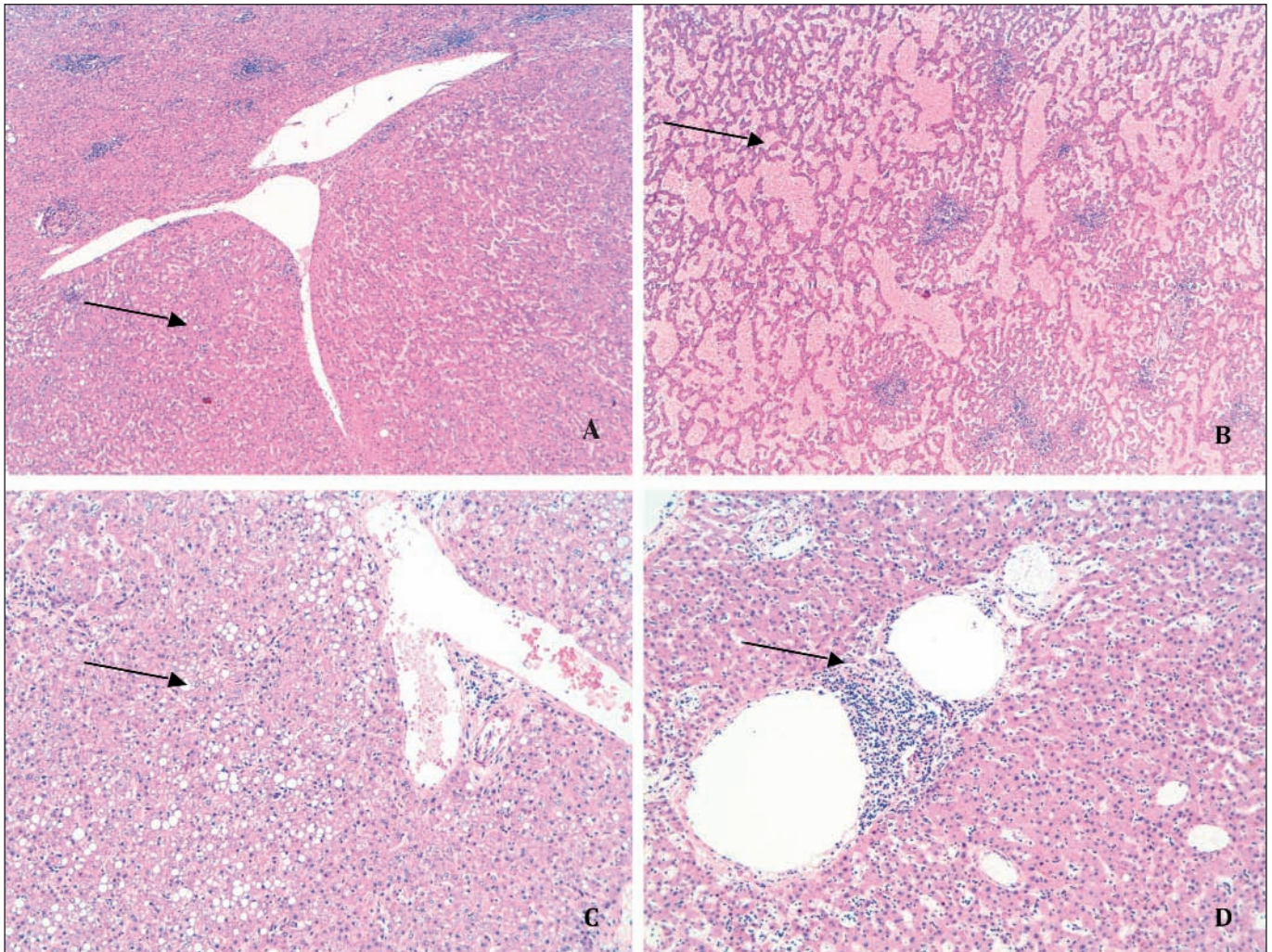
Las células del hígado adyacentes a los septos fibrosos de la lesión también pueden presentar signos de colestasis crónica, con transformación pseudoxantomatosa, acumulación de cobre o metaplasia colangiolar demostrable con la citoqueratina 7. Estas características de colestasis crónica están presentes en casi todos los casos y puede ser muy útil en el diagnóstico diferencial con los adenomas (4, 5). La ausencia de verdaderos

conductos biliares interlobulares impidiendo la salida de bilis explica las características colestásicas (11).

Cuando toda la lesión es extirpada, junto con un borde de parénquima adyacente normal, el diagnóstico patológico no es difícil. La cicatriz estrellada central, septos fibrosos, ductulos y nódulos hepatocelulares sirven para distinguirla de otros tumores hepatocelulares benignos. El diagnóstico más complicado es en las biopsias cilíndricas.

Desde el punto de vista inmunofenotípico la presencia del mapeo perivenular frente a la tinción de glutamina sintetasa, la negatividad frente al glypican 3 y la presencia de capilarización sinusoidal focal en ocasiones puede ayudar al diagnóstico diferencial con los adenomas o hepatocarcinomas bien diferenciados (14; 15).

Figura 1. Imágenes morfológicas de la lesión.



Cortes de H/E a 4x: (A) Nódulo tumoral en transición con parénquima no lesional. (B) Dilatación y ectasia sinusoidal. (C) Macro-microesteatosis hepatocelular. Vasos neoformados. (D) Dilatación de vasos e infiltrado inflamatorio. La flecha negra indica área lesional.

Las lesiones clasificadas como hiperplasia nodular focal telangiectásica actualmente se conoce que son procesos monoclonales, que desde el punto de vista inmunofenotipo muestran positividad frente a la Amiloide A y proteína C reactiva por lo que deben ser clasificados como adenomas inflamatorios (16, 17, 18).

En nuestra revisión tres casos de los 24 reevaluados, fueron reclasificados como adenomas telangiectásicos, antiguamente denominados hiperplasia nodular focal atípica. Estos adenomas se caracterizan por asociarse con síndromes metabólicos (obesidad, diabetes) y el alcohol.

Histológicamente se caracterizan por dilataciones sinusoidales, con congestión y pequeñas áreas de peliosis (Fig. 1 A y B). Entran dentro del grupo de los ade-

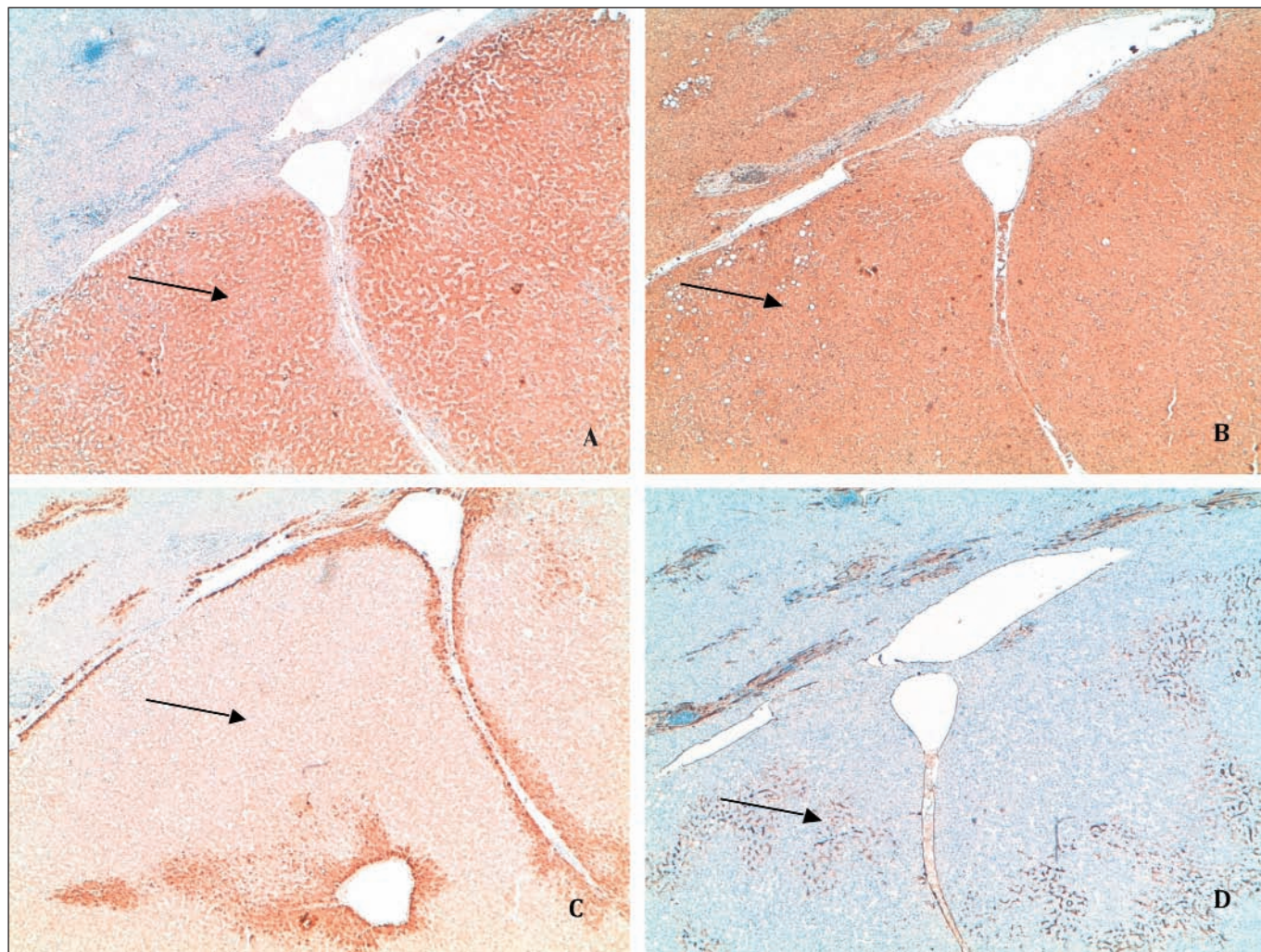
nomas inflamatorios al acompañarse de signos inflamatorios crónicos periportales con focal esteatosis (Fig.1 C y D). En ocasiones se aprecia paredes de arterias engrosadas asociada a reacción ductular periférica.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico la capilarización es focal (Fig. 2 D). No hay pérdida reactiva hepatocelular en las células tumorales frente a la L-FABP (Fig. 2 B) y se mantiene el mapeo perivenular positivo frente a la glutamil sintetasa (Fig. 2 C). Estos datos son reflejados en la tabla de resultados.

La positividad frente al Amiloide A y proteína C reactiva ayuda junto con la morfología a diagnosticarlo (Fig. 2 A).

Ya es conocido que obedecen a trastornos monoclonales moleculares. El riesgo de malignización es bajo,

Figura 2. Imágenes con la expresión inmunofenotípica de la lesión.



Técnicas de inmunohistoquímica a 4x: (A) Amiloide A. (B) FABP. (C) Glutamina sintetasa. (D) CD 34. Área de la lesión señalada con flecha negra.

exceptuado los casos que sobreexpresen la B Catenina a nivel citoplasmático y nuclear.

Una buena evaluación clínica, morfológica e inmunohistoquímica en estas lesiones es fundamental para la posterior valoración pronóstica y el tratamiento dietético contra el síndrome metabólico que acompaña frecuentemente a estos pacientes. La evidencia sugiere que una dieta saludable como la dieta mediterránea, protege frente al síndrome metabólico, incluyendo esta bajo contenido en grasa saturada y trans, alto en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, ingesta balanceada de hidratos de carbono y alto contenido en fibra, frutas y vegetales. Existe mayor controversia en cuanto al tipo de dieta de elección para el control del síndrome metabólico (dietas bajas en carbohidratos o bajas en grasa), necesiéndose más estudios acerca del papel (20).

RESULTADOS

El diagnóstico de lesiones de hiperplasia nodulares focales es de forma accidental en la mayoría de los casos revisados sin encontrarse antecedentes clínicos de interés.

Tres de los 24 casos reevaluados, fueron reclasificados como adenomas telangiectásicos, antiguamente denominados hiperplasia nodular focal atípica. (Tabla 1).

Las características morfológicas de ectasia vascular, esteatosis, inflamación e inmunorreactividad frente al Amiloide A son factores diagnósticos de los casos de adenomas inflamatorios telangiectásicos reclasificados (Fig. 1).

Los tres casos eran pacientes jóvenes con 28, 33 y 41 años respectivamente con antecedentes clínicos de obesidad, diabetes o ingesta de alcohol.

CONCLUSIONES

La inmunorreactividad frente al Amiloide A detectadas en las preparaciones de parafina de lesiones hepáticas focales y nodulares caracteriza el subtipo de hiperplasias atípicas actualmente clasificadas como adenomas telangiectásicos inflamatorios.

La asociación de esta entidad con obesidad o hígado graso hace que juegue un importante papel el tratamiento médico dietético y nutricional en su erradicación y prevención de otras lesiones nodulares.

Tabla 1. Casos de estudio. Expresión inmunofenotípica frente al Amiloide A y antecedentes clínicos.

CASO	EDAD	AMILOIDE A	Antecedentes Clínicos
1	24	-	Anticonceptivo oral
2	40	-	accidental
3	46	-	accidental
4	30	-	accidental
5	33	+	Obesa
6	31	-	accidental
7	28	+	Obesa, diabética
8	35	-	accidental
9	35	-	accidental
10	37	-	accidental
11	56	-	accidental
12	27	-	accidental
13	32	-	accidental
14	53	-	accidental
15	46	-	accidental
16	16	-	Anticonceptivo oral
17	49	-	accidental
18	28	-	accidental
19	33	-	accidental
20	7	-	accidental
21	30	-	accidental
22	39	-	accidental
23	22	-	accidental
24	41	+	sobrepeso

BIBLIOGRAFIA

- Mesejo, M. Juan y A. Serrano. Cirrosis y encefalopatía hepáticas: consecuencias clínico-metabólicas y soporte nutricional. Nutr Hosp. 2008.
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, ed. World Health Organization Classification of Tumours. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, Lyon: IARC Press; 2010.

3. Ishak KG, Goodman ZD, Stocker JT: Tumours of the Liver and intrahepatic bile ducts. Atlas of tumour pathology. 3rd series. Fascicle 31. Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 2001.
4. Giannitrapani L, Soresi M, La spade E, Cervello M, D Alessandro N, Montalto G. Sex hormones and risk of the liver tumor. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089: 228-23.
5. Paradis V, Laurent A, Flejou JF, Vidaud M, Bedossa P. Evidence for the polyclonal nature of focal nodular hyperplasia of the liver by the study of X-chromosome inactivation. *Hepatology* 1997; 26:891-895.
6. Wanless IR, Mawdsley C, Adams R: On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1985; 5:1194-1200.
7. Fukukura Y, Nakashima O, Kusaba A, Kage M, Kojiro M. Angioarchitecture and blood circulation in focal nodular hyperplasia of the liver. *J Hepatol* 1998; 29:470-475.
8. Scoazec J-Y, Flejou J-F, D'Errico A, Couvelard A, Kozyraki R, Fiorentino M, *et al*: Focal nodular hyperplasia of the liver: Composition of the extracellular matrix and expression of cell-cell and adhesion molecules. *Hum Pathol* 1995; 26:1114-1115.
9. Paradis V, Bieche I, Dargere D, Laurendeau I, Nectoux J, Degott C, *et al*: A quantitative gene expression study suggests a role for angiopoietins in focal nodular hyperplasia. *Gastroenterology* 2003; 124:651-659.
10. Ahmad I, Iyer A, Marginean CE, Yeh MM, Ferrell L, Qin L, *et al*: Diagnostic use of cytokeratins, CD34 and neuronal cell adhesion molecule staining in focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma. *Hum Pathol* 2009; 40:726-734.
11. Butron Vila MM, Haot J, Desmet VJ: Cholestatic features in focal nodular hyperplasia of the liver. *Liver* 1984; 4:387-395.
12. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Rullier A, Cubel G, Laurent C, Zucman-Rossi J, *et al*: Over-expression of glutamine synthetase in focal nodular hyperplasia: a novel easy diagnostic tool in surgical pathology. *Liver Int* 2009; 29:459-465.
13. Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: A comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:1441-1454.
14. Ligato S, Mandich D, Cartun RW: Utility of glypican-3 in differentiating hepatocellular carcinoma from other primary and metastatic lesions in FNA of the liver: an immunocytochemical study. *Mod Pathol* 2008; 21:626-631.
15. Gouysse G, Frachon S, Hervieu V, Fiorentino M, d'Errico A, Dumortier J, *et al*: Endothelial cell differentiation in hepatocellular adenomas: implications for histopathological diagnosis. *J Hepatol* 2004; 41:259-266.
16. Paradis V, Benzekri A, Dargere D, Bièche I, Laurendeau I, Vilgrain V, *et al*: Telangiectatic focal nodular hyperplasia: A variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology* 2004; 126:1323-1329.
17. Paradis V, Champault A, Ronot M, Deschamps L, Valla DC, Vidaud D, *et al*: Telangiectatic adenoma: an entity associated with increased body mass index and inflammation. *Hepatology* 2007; 46:140-146.
18. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, Blanc JF, Saric J, Sa Cunha A, *et al*: Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* 2007; 46:740-748.
19. Kakar S, Chen X, Ho C, Burgart LJ, Adeyi O, Jain D, *et al*: Chromosomal abnormalities determined by comparative genomic hybridization are helpful in the diagnosis of atypical hepatocellular neoplasm. *Histopathology*. 2009; 55: 197-205.
20. Albornoz Lopez, Raul; Perez Rodrigo, Iciar. Nutrición y síndrome metabólico. *Nutr. clín. diet. hosp.* 2012; 32(3):92-97.